

**CYCLOHEXANETRIOL DERIVATIVE**

Patent Number: JP6025039  
Publication date: 1994-02-01  
Inventor(s): TAKAHASHI TAKASHI; others: 01  
Applicant(s): KURARAY CO LTD  
Requested Patent: ☐ JP6025039  
Application Number: JP19920087463 19920312  
Priority Number(s):  
IPC Classification: C07C33/14; C07C43/178; C07C43/188; C07C43/196; C07C47/267; C07C69/732; C07D261/20; C07D311/74  
EC Classification:  
Equivalents: JP3030157B2

**Abstract**

**PURPOSE:** To provide a new cyclohexanetriol derivative useful as an intermediate for 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D derivatives.

**CONSTITUTION:** The compound of the formula [R<1>-R<3> are each H or OH- protecting group; X is O, CHCH<sub>2</sub>OR<sub>4</sub>, CHCHO, or CHCO<sub>2</sub>R<5> (R<4> is H or OH- protecting group; R<5> is lower alkyl); Y is H; Z is OR<6> (R<6> is the same as R<4>); or, Y and Z are combined into single bond, X and Z into =N)-, =CHCH(OR<7>)-, or =CHCO<sub>2</sub>- (R<7> is H or lower alkyl)], e.g. 1,5,6,7,8,8a- hexahydro-6-methoxymethoxy-3-methoxy-3H-2-benzopyran-7,8-diol. The compound of the formula is useful as an A-ring constituent in synthesizing 1 $\alpha$ - hydroxyvitamin D derivative bearing a substituent, esp. at 2-site, for example, being useful for synthesizing 2 $\beta$ -hydroxypropoxy-1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> promising its clinical applications as a medicine for osteoporosis high in blood sustainability.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-25039

(43) 公開日 平成6年(1994)2月1日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 33/14		8827-4H		
43/178	C	8619-4H		
43/188		8619-4H		
43/196		8619-4H		
47/267		7457-4H		

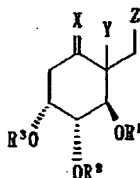
審査請求 未請求 請求項の数1(全20頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平4-87463	(71) 出願人	000001085 株式会社クラレ 岡山県倉敷市酒津1621番地
(22) 出願日	平成4年(1992)3月12日	(72) 発明者	高橋 孝志 神奈川県横浜市緑区白山1-8-2-128
(31) 優先権主張番号	特願平3-73932	(72) 発明者	塩野 万歳 岡山県岡山市三門東町6-18
(32) 優先日	平3(1991)3月13日	(74) 代理人	弁理士 小田島 平吉 (外1名)
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

(54) 【発明の名称】 シクロヘキサントリオール誘導体

(57) 【要約】  
 【構成】 式  
 【化1】

【効果】 この化合物は1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD誘導体の合成中間体として有用である。



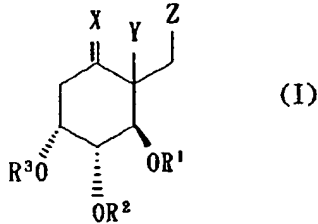
式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は同一または相異なり、各々水素原子または水酸基の保護基を表し、Xは酸素原子、 $=CHCH_2OR^4$ 基、 $=CHCHO$ 基または $=CHCO_2R^5$ 基を表し、そしてYは水素原子を表し且つZは $-OR^6$ 基を表すか又はYとZは一緒になって単結合を表わし；或いはXとZは一緒になって $=NO-$ 基、 $=CHCH(OR^7)O-$ 基または $=CHCO_2-$ 基を表し、且つYは水素原子を表し、 $R^4$ および $R^5$ は水素原子または水酸基の保護基を表し、 $R^6$ は低級アルキル基を表し、 $R^7$ は水素原子または低級アルキル基を表す、で示されるシクロヘキサントリオール誘導体。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



式中、

R¹、R²、およびR³は同一または相異なり、各々水素原子または水酸基の保護基を表し、

Xは酸素原子、=CHCH₂OR⁴基、=CHCHO基または=CHCO₂R⁵基を表し、そしてYは水素原子を表し且つZは-OR⁶基を表すか又はYとZは一緒になって単結合を表し、或いはXとZは一緒になって=NO-基、=CHCH(OR⁷)O-基または=CHCO₂-基を表し、且つYは水素原子を表し、

R⁴およびR⁵は水素原子または水酸基の保護基を表し、

R⁶は低級アルキル基を表し、

R⁷は水素原子または低級アルキル基を表す、で示されるシクロヘキサントリオール誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は新規なシクロヘキサントリオール誘導体に関する。さらに詳しくは、各種の1α-ヒドロキシビタミンD誘導体、殊に2β-位に置換基を有する1α-ヒドロキシビタミンD誘導体、例えば2β-ヒドロキシプロボキシ-1α、25-ジヒドロキシ

【0002】

【従来の技術】近年、ビタミンD研究の進展に伴い、上記の1α-ヒドロキシビタミンD誘導体を始め、数多くの1α-ヒドロキシビタミンD誘導体が医薬品として開発されてきているが、これらの製造だけでなく医薬品として開発する上で必須となる代謝物や分解物あるいは標識化合物を合成するためにはコンパジェントな合成法

【0003】血中持続性の高い骨粗鬆治療薬としてその実用化が期待されている2β-ヒドロキシプロボキシ-1α、25-ジヒドロキシビタミンD₃は、従来、ステロイド化合物を出発原料に用い、そのA環部分をエポキシ化した後に開環することによって2位にヒドロキシア

10

20

30

40

50

2

ことなどの欠点がある。

【0004】また、コンパジェントな1α-ヒドロキシビタミンD誘導体の合成法としては、例えば、(S)-(+)-カルボンを原料とする方法[J. Org. Chem. 1986, 51, 3098-3108参照]、(R)-(-)-カルボンを原料とする方法[J. Org. Chem. 1989, 54, 3515-3517参照]、シクロヘキセンジカルボン酸エステルを用いる方法[Tetrahedron Letters, Vol. 31, NO. 11, pp1577-1580, 1990参照]などにより1α-ヒドロキシビタミンD誘導体のA-環構成部分(A-ring synthons)を合成し、CD環構成部分(CD-ring synthons)と結合させる方法が報告されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、これらの方法は出発原料が高価であること、工業上入手が困難又は使用に制限がある化合物の使用を必要とすること、重要な中間体までの合成ルートが長く及び/または煩雑であること、等の欠点があり、工業的に実施する上で必ずしも満足できるものではない。

【0006】しかも、上記文献に記載の方法はいずれも2-位に置換基を有しない1α-ヒドロキシビタミンD誘導体の合成に関するものであり、従来、2β-ヒドロキシプロボキシ-1α、25-ジヒドロキシビタミンD₃のように2-位に置換基を有する1α-ヒドロキシビタミンD誘導体の合成に適用可能なA-環構成部分は知られていない。

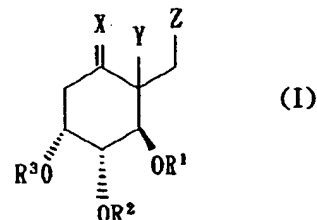
【0007】しかして、本発明の目的は、入手容易で安価な原料を出発原料として用い、比較的短工程で製造することができる、1α-ヒドロキシビタミンD誘導体、殊に2-位に置換基を有する1α-ヒドロキシビタミンD誘導体の合成に際してA-環構成部分として有用な新規なシクロヘキサントリオール誘導体を提供するにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、一般式

【0009】

【化2】

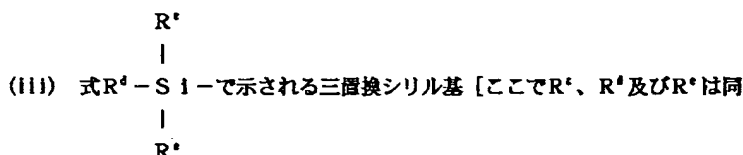


【0010】式中、R¹、R²、およびR³は同一または相異なり、各々水素原子または水酸基の保護基を表し、Xは酸素原子、=CHCH₂OR⁴基、=CHCHO基または=CHCO₂R⁵基を表し、Yは水素原子を表し且つZは-OR⁶基を表すか又はYとZは一緒になって単結

3

合を表し；或いはXとZは一緒になって=NO-基、=CHCH(OR')O-基または=CHCO<sub>2</sub>-基を表し且つYは水素原子を表し、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は水素原子または水酸基の保護基を表し、R<sup>6</sup>は低級アルキル基を表し、R<sup>7</sup>は水素原子または低級アルキル基を表す、で示されるシクロヘキサントリオール誘導体が提供される。

【0011】本発明により提供される上記式(1)のシクロヘキサントリオール誘導体は、血中持続性の高い骨粗鬆治療薬としてその臨床応用が期待されている2β-ヒドロキシプロボキシ-1α, 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>の合成中間体(A-ringsynthons)として有用であり、さらにまた、慢性腎不全、副甲状腺機能低下症、二次性副甲状腺機能亢進症、骨軟化症、骨粗鬆症などのカルシウム代謝の欠陥症の治療に有効とされている1α-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、1α, 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、1α-ヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>、24-エビ-1α, 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>2</sub>などの1α-ヒドロキシビタミンD誘導体、および乾癬等の皮膚疾患や骨髄性白血病などの細胞分化機能に異常をきたした疾患の治療に効果が期待されている1α, 24-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、22-オキサ-1α, 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、22-デヒドロ-26, 27-シクロ-1α, 24-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>などの1α-ヒドロキシビタミンD誘導体の合成中間体としても\*

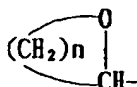


一もしくは相異なり、各々低級アルキル基、アリール基又はC<sub>7</sub>~C<sub>9</sub>アラルキル基を表わす]：例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、トリベンジルシリル基など；



(iv) 式R<sup>8</sup>O-C-で示される1-アルコキシアルキル基【ここで、R<sup>8</sup>は適宜低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基を表わし、R<sup>8</sup>及びR<sup>8'</sup>は各々水素原子または低級アルキル基を表わす】：例えば、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、1-エトキシエチル、メトキシイソプロピル基など；

(v) 式  
【0015】  
【化3】



【0016】で示される2-オキサシクロアルキル基【ここで、nは3~6の整数である】：例えばテトラヒドロフランル、テトラヒドロピラニル基など。また、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>又はR<sup>3</sup>とR<sup>3</sup>は一緒になって式

4

\*極めて有用である。

【0012】本明細書において、「低級」なる語は、この語が付された基又は化合物の炭素数が6個以下、好ましくは4個以下であることを意味するために用いる。

【0013】上記一般式(1)において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>および/またはR<sup>5</sup>によって表されうる水酸基の保護基は、分子の他の部分に実質的に悪影響を及ぼすことなく、例えば加水分解、加水素分解などの保護基離脱手段によって除去しうる任意の保護基であることができ、具体的には例えば次のものが挙げられる。

【0014】(i) 式R<sup>6</sup>CO-で示されるアシル基【ここで、R<sup>6</sup>は水素原子、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>7</sub>~C<sub>9</sub>ハロアルキル基、アリール基を表わす】：例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、カプロイル、ベンゾイル、トリフルオロアセチル基など；

(ii) 式R<sup>6</sup>OCO-で示されるアルコキシカルボニル基【ここで、R<sup>6</sup>は低級アルキル基、低級アルケニル基、C<sub>7</sub>~C<sub>9</sub>アラルキル基、アリール基を表わす】：例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、フェノキシカルボニル基など；

【0017】  
【化4】



【0018】で示されるアセタール基【ここで、R<sup>1</sup>及びR<sup>1</sup>は同一もしくは相異なり、各々水素原子、低級アルキル基、アリール基又はC<sub>7</sub>~C<sub>9</sub>アラルキル基を表わす】、例えば、エチリデン、イソプロピリデン、ベンジリデン基などを形成していてもよい。

【0019】しかし、水酸基の保護基として好適なのは、R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>の場合は、アセチル、ピバロイル、ベンゾイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェ

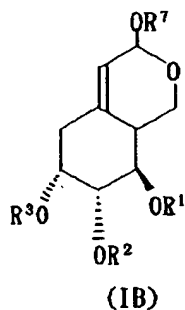
5

ニルシリル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、1-エトキシエチルまたはテトラヒドロピラニル基であり； $R^2$ の場合は、アセチル、ピバロイル、ベンゾイル、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル基であり； $R^4$ の場合は、テトラヒドロピラニル、エトキシエチルまたはメトキシイソプロピル基であり；そして $R^5$ の場合は、1-エトキシエチル、テトラヒドロピラニル、メトキシイソプロピル、tert-ブチルジメチルシリルまたはトリエチルシリル基である。また、 $R^1$ と $R^2$ は一緒になってイソプロピリデン基を形成することもできる。

【0020】より好適な水酸基の保護基としては、 $R^1$ の場合は、アセチル、tert-ブチルジメチルシリル又はtert-ブチルジフェニルシリル基であり； $R^2$ の場合は、アセチル又はメトキシカルボニル基であり； $R^3$ の場合は、アセチル、メトキシメチル、1-エトキシエチル、tert-ブチルジメチルシリル又はtert-ブチルジフェニルシリル基であり、 $R^4$ の場合は、テトラヒドロピラニル基であり、そして $R^5$ の場合は、tert-ブチルジメチルシリル基である。また、 $R^1$ と $R^2$ は一緒になってイソプロピリデン基を形成することもできる。

【0021】一方、 $R^6$ および $R^7$ が表しうる低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基などを挙げることができ、中でも、メチル、エチル、イソプロピル基が好適である。

【0022】しかして、前記一般式(1)で示される化合物の中、好適なものとしては、同式中、 $R^1$ が水素原子、アセチル、ピバロイル、ベンゾイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、1-エトキシエチルまたはテトラヒドロピラニル基を表わし； $R^2$ が水素原子、アセチル、ピバロイル、ベンゾイル、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル基を表すか、或いは $R^1$ と\*



【0028】で示される化合物；  
グループ3：Xが酸素原子、 $=CHCH_2OR^4$ 基、 $=CHCHO$ 基又は $=CHCO_2R^5$ 基を表わし、そしてYが

6

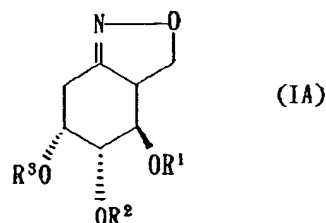
\* $R^2$ は一緒になってイソプロピリデン基を表わし； $R^3$ は水素原子、アセチル、ピバロイル、ベンゾイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、1-エトキシエチルまたはテトラヒドロピラニル基を表わす化合物が挙げられる。さらに好適な化合物としては、一般式(1)において $R^1$ が水素原子、アセチル、tert-ブチルジメチルシリルまたはtert-ブチルジフェニルシリル基を表わし； $R^2$ が水素原子、アセチル又はメトキシカルボニル基を表わすか、或いは $R^1$ と $R^2$ は一緒になってイソプロピリデン基を表わし； $R^3$ は水素原子、アセチル、メトキシメチル、1-エトキシエチル、tert-ブチルジメチルシリル又はtert-ブチルジフェニルシリル基を表わす化合物が挙げられる。

【0023】本発明の化合物は、その置換基の種類に応じて次の3つのグループに大別することができる。

【0024】グループ1：XとZが一緒になって $=NO$ 基を表わしそしてYが水素原子である場合の式(1)の化合物、すなわち下記式

【0025】

【化5】

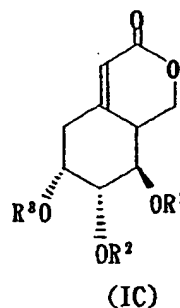


【0026】で示される化合物；

グループ2：XとZが一緒になって $=CHCH(O R^1)O$ 基または $=CHCHO_2$ 基を表わし、そしてYが水素原子である場合の式(1)の化合物、すなわち下記式

【0027】

【化6】



又は

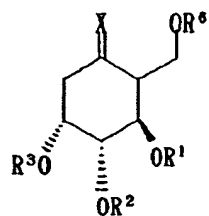
水素原子を表し且つZが $-OR^4$ 基を表わすか、又はYとZが一緒になって単結合を表わす場合の式(1)の化合物、すなわち、下記式

(5)

特開平6-25039

【0029】

7



(ID)

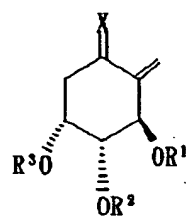
【0030】で示される化合物。

【0031】下記反応工程Aにおける式(1-1)の化合物がグループ1に、式(1-6)及び(1-7)の化合物がグループ2に、そして式(1-2)、(1-3)、(1-4)、(1-5)、(1-8)、(1-9)及び(1-10)の化合物がグループ3に属する。

\* \* 【化7】

又は

8

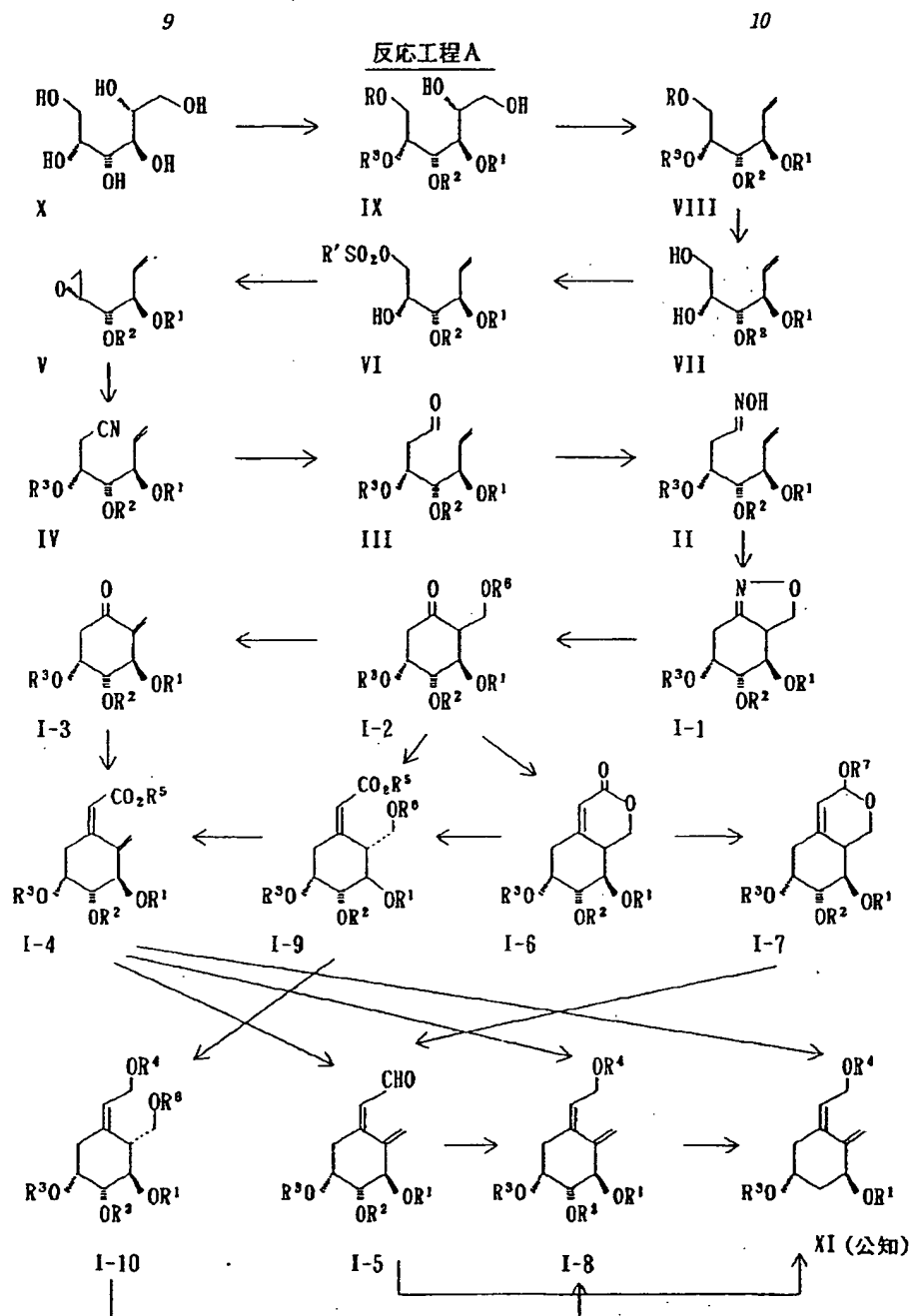


(IE)

10 【0032】本発明のシクロヘキサントリオール誘導体は、安価なマンニトールを原料にして以下に示す反応工程Aに従って工業的に実施するのに容易な反応で製造することができる。

【0033】

【化8】



【0034】上記各式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ は前記の意味を有し、 $R$ は水酸基の保護基を表し、 $R'$ はアルキル基（例えば、メチル基、エチル基、オクチル基など）又は置換もしくは未置換のアリール基（例えば、フェニル基、*p*-トリル基、*p*-クロルフェニル基、ナフチル基など）を表わす。

【0035】上記反応工程Aに示す各工程の反応について以下さらに詳しく説明する。

【0036】マンニトール（X）から常法に従いその3, 4, 5, 6-位の水酸基が保護されたジオール（IX）を合成し、次いで該ジオール（IX）と該ジオール

40 に対し1~20倍モルのジメチルホルムアミドジメチルアセタール、オルトギ酸メチル、オルトギ酸エチルなどと酸触媒の存在下または不存在下に室温ないし約200℃の温度に加熱することにより環状オルトエステルを得る。これに必要に応じて1~10倍モルの無水酢酸、無水プロピオン酸、無水トリフルオロ酢酸などの酸無水物を加えて室温ないし約200℃の温度に加熱することにより、水酸基が保護された5-ヘキセン-1, 2, 3, 4-テトラオール誘導体（VIII）を得る。水酸基が保護された5-ヘキセン-1, 2, 3, 4-テトラオール誘導体（VIII）を常法に従い脱保護反応に付

11

し、3, 4-位のみが保護された5-ヘキセン-1, 2, 3, 4-テトラオール誘導体(VII)を得る。

【0037】3, 4-位のみが保護された5-ヘキセン-1, 2, 3, 4-テトラオール誘導体(VII)は、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基の存在下に、1~5倍モルのp-トルエンスルホンクロリド、メタンスルホンクロリドなどのスルホン化剤と、不活性溶媒の存在下または不存在下に約-30~約80℃の温度で反応させることにより、3, 4-位のみが保護された2, 3, 4-トリヒドロキシ-5-ヘキセン-1-イルモノスルホナート誘導体(VI)に変換する。

【0038】モノスルホナート(VI)は常法に従いエポキシドに変換する。例えば、該モノシラートをメタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどの不活性溶媒に溶解し、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの塩基を作用させることにより、3, 4-位が保護された1, 2-エポキシ-5-ヘキセン-3, 4-ジオール誘導体(V)を得ることができる。また、1, 2-エポキシ-5-ヘキセン-3, 4-ジオール誘導体(V)はD-ジギトキソース又は酒石酸を原料とする公知の方法[U. Kuefner et al., Liebig's Ann.Chem., 1986, 1600-1609など参照]によっても得ることができる。

【0039】エポキシド(V)は常法に従いニトリルに変換する。例えば、該エポキシドをメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒に溶解し、シアニ化カリウム、シアニ化ナトリウム、シアニ化マグネシウムなどのシアノ化剤と反応させ、必要に応じて水酸基の保護、脱保護を行うことにより、3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-ヘプテニトリルおよびその水酸基保護体(IV)を得ることができる。

【0040】得られるニトリル(IV)を必要に応じて水酸基を保護した後、常法に従い水素化ジイソプロピルアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウムなどで還元し、3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-ヘプテナールおよびその水酸基保護体(III)とする。

【0041】アルデヒド(III)を、常法に従い、ヒドロキシルアミンと反応させ、オキシム(II)とする。

【0042】このようにして得られる水酸基が保護された3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-ヘプテナールオキシム(II)を塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、トルエン、ジオキサンなどの不活性溶媒に溶解し、トリエチルアミン、ピリジンなどの触媒の存在下または不存在下、該オキシムに対し1~20倍モルの次亜塩素酸ナトリウム水溶液、次亜塩素酸tert-ブチルなどの酸化剤を約-20~約30℃で反応させることにより、生成したニトリルオキシドが1, 3-双極子付加し環化したシクロヘキサントリオール誘導体(I-1)

12

を得ることができる。

【0043】シクロヘキサントリオール誘導体(I-1)は、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどの不活性溶媒またはその水との混合溶媒中で、必要に応じてホウ酸、酢酸などの酸の存在下に、ラネーニッケル、パラジウム-炭素、酸化白金などの水素化触媒とともに、水素雰囲気下で加水分解し、そして必要に応じて水酸基を保護することにより、シクロヘキサントリオール誘導体(I-2)を得ることができる。

【0044】シクロヘキサントリオール誘導体(I-2)は常法に従い脱水することにより、シクロヘキサントリオール誘導体(I-3)に導くことができる。

【0045】シクロヘキサントリオール誘導体(I-3)は常法に従い、例えばウィティッヒ・ホーナー反応等によりアルコキシカルボニルメチレン基を導入し、次いで二重結合の立体をトランスからシスへと光増感反応等により異性化することにより、シクロヘキサントリオール誘導体(I-4)を得ることができる。

【0046】シクロヘキサントリオール誘導体(I-4)は常法に従い、エステル部分を水素化ジイソブチルアルミニウムなどで還元することにより、シクロヘキサントリオール誘導体(I-5)を得ることができる。

【0047】さらに、シクロヘキサントリオール誘導体(I-4)またはシクロヘキサントリオール誘導体(I-5)を水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ビスメトキシエトキシアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化リチウムトリイソブチルアルミニウムなどで還元し、必要に応じて水酸基を保護することにより、シクロヘキサントリオール誘導体(I-8)を得ることができる。

【0048】一方、シクロヘキサントリオール誘導体(I-2)の側鎖水酸基をホスフィノ酢酸と例えばジシクロヘキシルカルボジイミドなどを縮合剤としてエステル化した後、分子内ウィティッヒ・ホーナー反応を行うことにより、シクロヘキサントリオール誘導体(I-6)を得ることができる。

【0049】シクロヘキサントリオール誘導体(I-6)は常法に従い、エステル部分を水素化ジイソブチルアルミニウムなどで還元し、必要に応じて低級アルコールを用いてアセタール化することにより、シクロヘキサントリオール誘導体(I-7)を得ることができる。

【0050】シクロヘキサントリオール(I-7)はテトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノールなどの水溶性溶媒と水の混合溶媒中、p-トルエンスルホン酸、硫酸、塩酸などの存在下、脱水することにより、シクロヘキサントリオール誘導体(I-5)とすることができる。

【0051】さらに、シクロヘキサントリオール誘導体(I-6)は、低級アルコール中、水酸化ナトリウム、



13

水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどの塩基を作用させ、必要に応じエステル化、水酸基の保護、脱保護を行うことにより、シクロヘキサントリオール誘導体(I-9)を得ることができる。

【0052】シクロヘキサントリオール誘導体(I-9)は、常法に従い脱水することによりシクロヘキサントリオール誘導体(I-4)を得ることができる。この脱水反応はスルホン化、ハロゲン化を経由する一般的な方法でも行うことができるが、有機セレン化合物を経由する方法【テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Letters) 第31巻第1577~1580頁(1990年)参照】により好ましく行うことができる。

【0053】また、シクロヘキサントリオール誘導体(I-9)は、シクロヘキサントリオール誘導体(I-2)にシリル酢酸エステルを反応させ、次いでPeterson脱離反応に付すことによっても得ることができる。

【0054】シクロヘキサントリオール誘導体(I-9)は、常法に従いエステル部分を水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウムなどの錯金属水素化物で還元し、必要に応じて生成物中の水酸基を保護することにより、シクロヘキサントリオール誘導体(I-10)を得ることができる。

【0055】このようにして得られるシクロヘキサントリオール誘導体(I)【前記反応工程Aにおける式(I-1)ないし(I-10)の化合物】の反応混合物からの単離・精製は、通常の有機反応において行われている単離・精製方法と同様にして行われる。例えば、反応混合物を氷水にあげ、ジエチルエーテルなどの有機溶媒で抽出し、冷希塩酸、重曹水、食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮して粗生成物を得、必要に応じて再結晶、クロマトグラフィなどにより精製し、シクロヘキサントリオール誘導体(I)を得ることができる。

【0056】かくして得られるシクロヘキサントリオール誘導体(I-8)は、2-位の水酸基をトリエチルアミン、ピリジンなどの存在下、塩化メタンスルホン、塩化p-トルエンスルホン、塩化ベンゼンスルホンなどでスルホン化した後、水素化リチウムアルミニウム、水素化トリエチルホウ素リチウムなどで還元することにより、シクロヘキサンジオール誘導体(XI)にすることができる。このシクロヘキサンジオール誘導体は1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>化合物の製造のためのA-環構成成分として公知のものであり、それ自体既知の方法により【例えば、E. G. Baggiolini et al., J. Am. Chem. Soc., 104, 2945-2948 (1982)参照】により薬理的活性をもつ前述した如き各種の1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD誘導体に導くことができる。

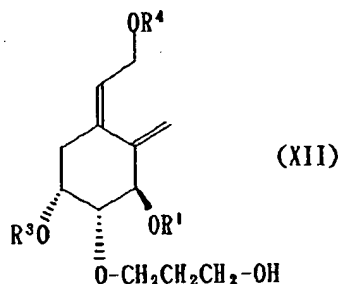
【0057】しかも、本発明のシクロヘキサントリオール誘導体は、1, 3-位のみならず2-位にも水酸基を有しているので、この2-位の水酸基を利用して2-位

14

に置換基を有する1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD誘導体を製造するためのA-環構成成分として有利に利用することができる。例えば、本発明のシクロヘキサントリオール誘導体(I-8)の2-位の水酸基に3-ヒドロキシプロピル基を導入することにより下記式

【0058】

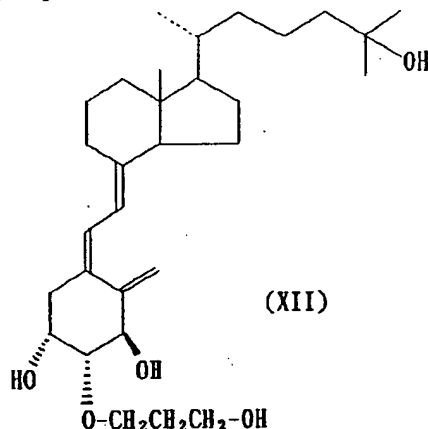
【化9】



【0059】で示される化合物を合成し、次いでこの化合物を必要に応じ水酸基を保護した後、それ自体既知の方法【例えば、E. G. Baggiolini et al., J. Am. Chem. Soc., 104, 2945-2948 (1982)参照】に準拠した方法により1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>のCD環部分を結合することによって、前述したように高い血中持続性を有する骨粗鬆治療薬としてその実用化が期待されている下記式

【0060】

【化10】



【0061】で示される2 $\beta$ -ヒドロキシプロボキシ-1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>を製造することができる。

【0062】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらの実施例により本発明は何ら制限されるものではない。

【0063】参考例 1

[1, 2:3, 4-ビス(ジメチルメチレンジオキシ)-5-ヘキセンの合成] 3, 4:5, 6-O-ジイソブ

15

ロピリデン-D-マンニトール128.5gにN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール200mlを加え、100℃に加熱してメタノールを留去した。100℃で1時間加熱を続け、薄層クロマトグラフィによりほぼ原料が消失していることを確認した後、170℃に加熱して過剰量のN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを約1時間かけて留去した。留出物がなくなった後、150℃にし、無水酢酸100mlを少しづつ加え、留出温度約90℃前後の留出物を留去させた。得られた反応液を室温まで冷却し、ジエチルエーテルを加え、有機層を食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、下記の物性を有する1,2:3,4-ビス(ジメチルメチレンジオキシ)-5-ヘキセンを60.7g得た(収率54%)。

[0064] NMRスペクトル(90MHz, CCl<sub>4</sub>)  
 $\delta$ : 5.90 (ddd, 1H, J=5.7, 10.2, 17.2Hz), 5.13~5.52 (m, 2H), 4.37 (ddt, 1H, J=0.9, 5.7, 7.6Hz), 3.8~4.2 (m, 3H), 3.70 (dd, 1H, J=6.6, 7.6Hz), 1.41 (s, 9H), 1.34 (s, 3H)

IRスペクトル(neat, cm<sup>-1</sup>)

2984, 2932, 2880, 1455, 1378, 1250, 1214, 1154, 1120, 1065, 993, 924, 846, 512

旋光度

$[\alpha]_D = 4.18^\circ$  (c=2.00, CHCl<sub>3</sub>)

参考例 2

[3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-ヘキセン-1,2-ジオールの合成] 参考例1により得られた1,2:3,4-ビス(ジメチルメチレンジオキシ)-5-ヘキセン36.8gに氷酢酸300mlおよび水60mlを加え、室温で14時間攪拌した後、反応液を氷の入った50%水酸化ナトリウム水溶液500mlに少しずつ加えた。生成した酢酸ナトリウムの結晶を濾過し、結晶を塩化メチレンで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、下記の物性を有する3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-ヘキセン-1,2-ジオールを13.5g得た(収率44%)。

[0065] NMRスペクトル(90MHz, CCl<sub>4</sub>)  
 $\delta$ : 5.93 (ddd, 1H, J=5.9, 9.1, 15.3Hz), 5.17~5.52 (m, 2H), 4.42 (dd, 1H, J=5.9, 6.4Hz), 3.5~3.9 (m, 4H), 3.0~3.4 (brs, 2H), 1.42 (s, 6H)

IRスペクトル(neat, cm<sup>-1</sup>)

16

3414, 2984, 2930, 2878, 1727, 1645, 1455, 1428, 1407, 1371, 1250, 1214, 1168, 1120, 1055, 925, 874, 812, 779, 734, 664, 621, 511

旋光度

$[\alpha]_D = +4.66^\circ$  (c=1.07, CHCl<sub>3</sub>)

参考例 3

[3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-2-ヒドロキシ-5-ヘキセン-1-イル p-トルエンシルホナートの合成] 3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-ヘキセン-1,2-ジオール9.77gをピリジン155ml、クロロホルム52mlと混合し、0℃で塩化p-トルエンシルホニル11.39gを4回に分けて少しずつ加えた。0℃で6時間攪拌し、氷の入った6Nの塩酸にあげ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮し、下記の物性を有する3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-2-ヒドロキシ-5-ヘキセン-1-イル p-トルエンシルホナートを17.88g得た。

[0066] NMRスペクトル(90MHz, CCl<sub>4</sub>)  
 $\delta$ : 7.80 (d, 2H, J=8.2Hz), 7.35 (d, 2H, J=8.2Hz), 5.87 (ddd, 1H, J=6.4, 8.9, 17.3Hz), 5.15~5.49 (m, 2H), 3.58~4.50 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 1.37 (s, 6H)

IRスペクトル(neat, cm<sup>-1</sup>)

3508, 3084, 3064, 2984, 2932, 2882, 1647, 1597, 1494, 1453, 1369, 1308, 1291, 1213, 1174, 1118, 1096, 1063, 980, 930, 896, 873, 834, 814, 691, 664, 552, 514

参考例 4

1,2-エポキシ-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-ヘキセンの合成] 3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-2-ヒドロキシ-5-ヘキセン-1-イル p-トルエンシルホナート17.88gをメタノール80mlに溶解し、室温で無水炭酸ナトリウム17.11gを加えて15分間攪拌した。反応液をセライトを通して濾過し、ジエチルエーテルで結晶を洗浄した。濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムを通して固形物を除去した。減圧下に濃縮し、下記の物性を有する1,2-エポキシ-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-ヘキセンを7.87gを得た。

[0067] NMRスペクトル(90MHz, CCl<sub>4</sub>)  
 $\delta$ : 5.90 (ddd, 1H, J=6.7, 9.8, 17.2Hz), 5.2~5.52 (m, 2H), 4.36 (dd, 1H, J=5.4, 6.7Hz), 3.61

17

(dd, 1H,  $J=5.1, 5.4$  Hz), 3.09 (ddd, 1H,  $J=2.6, 4.1, 4.9$  Hz), 2.83 (dd, 1H,  $J=4.1, 4.9$  Hz), 2.70 (dd, 1H,  $J=2.6, 4.9$  Hz), 1.44 (s, 6H)

IRスペクトル (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )

3520, 2984, 2928, 1725, 1659, 1597, 1494, 1454, 1358, 1306, 1290, 1250, 1212, 1188, 1176, 1120, 1095, 1071, 1003, 919, 876, 836, 816, 778, 713, 690, 663, 571, 554

#### 参考例 5

[4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-ヒドロキシ-6-ヘプテンニトリルの合成] 飽和硫酸マグネシウム水溶液50mlを10℃に冷却し、シアン化ナトリウム10.23gを発熱させないように少しずつ加えた。10℃で45分間攪拌した後、1, 2-エポキシ-3, 4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-ヘキセン7.61gをメタノール30mlに溶解し、発熱しない程度に少しずつ加えた。室温で2時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、下記の物性を有する4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-ヒドロキシ-6-ヘプテンニトリルを2.11g得た。

[0068] NMRスペクトル (90MHz,  $\text{CCl}_4$ )  $\delta$ : 5.94 (ddd, 1H,  $J=7.6, 10.7, 18.3$  Hz), 5.25~5.55 (m, 2H), 4.40 (dd, 1H,  $J=7.6, 8.0$  Hz), 4.08 (m, 1H), 3.76 (dd, 1H,  $J=5.8, 7.7$  Hz), 2.64 (d, 1H,  $J=5.9$  Hz), 2.63 (d, 1H, 6.4 Hz), 2.46 (brs, 1H), 1.42 (s, 6H)

IRスペクトル (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )

3446, 3086, 2986, 2934, 2982, 2250, 1645, 1456, 1411, 1372, 1215, 1168, 1121, 1068, 991, 933, 873, 810, 511

#### 参考例 6

[4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-メトキシメトキシ-6-ヘプテンニトリルの合成] 4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-ヒドロキシ-6-ヘプテンニトリル2.11gにジイソプロピルエチルアミン9mlを加え、ついで0℃でメトキシメチルクロリド2mlを少しずつ加えた。0℃で16時間攪拌した後、ジエチルエーテル300mlで希釈し、1N塩酸、飽和重曹水、食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカ

18

ゲルカラムで濾過して下記の物性を有する4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-メトキシメトキシ-6-ヘプテンニトリルを2.28g得た (収率88%)。

[0069] NMRスペクトル (90MHz,  $\text{CCl}_4$ )  $\delta$ : 5.93 (ddd, 1H,  $J=6.3, 10.2, 17.3$  Hz), 5.16~5.52 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.35 (dd, 1H,  $J=6.6, 7.3$  Hz), 3.78~4.00 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.60~2.80 (m, 2H), 1.42 (s, 6H)

IRスペクトル (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )

2986, 2934, 2896, 2826, 2248, 1644, 1455, 1414, 1380, 1372, 1245, 1216, 1154, 1106, 1062, 1039, 992, 920, 875, 809, 512

#### 参考例 7

[4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-メトキシメトキシ-6-ヘプテナールオキシムの合成] 4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-メトキシメトキシ-6-ヘプテンニトリル159.8mgを乾燥トルエンに溶解し、-78℃にて0.5N-水素化ジイソプロピルアルミニウム1.6mlを加えた。-78℃で2時間攪拌し、-40℃で30分間攪拌し、ついで0℃にて5%希硫酸を少しずつ加えた。反応液をジエチルエーテルで希釈し、有機層を食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮し、4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-メトキシメトキシ-6-ヘプテナールを91.1mg得た。

[0070] 上記により得られた4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-メトキシメトキシ-6-ヘプテナール91.9mgをピリジン1mlに溶解し、室温でヒドロキシルアミン塩酸塩45mgを加えた。室温で8時間攪拌し、得られた反応液をジエチルエーテルで希釈した。反応液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-メトキシメトキシ-6-ヘプテナールオキシムを89.5mg得た (収率52%)。

[0071] NMRスペクトル (90MHz,  $\text{CCl}_4$ )  $\delta$ : 8.02 (brs, 1H), 7.62 (bs, 1H), 7.49 (t, 1H,  $J=6.4$  Hz), 6.93 (t, 1H,  $J=5.4$  Hz), 5.64~6.10 (m, 2H), 5.16~5.00 (m, 4H), 4.56~4.90 (m, 4H), 4.24~4.48 (m, 2H), 3.72~4.10 (m, 4H), 3.39 (s, 6H), 2.67 (t, 2H,  $J=5.7$  Hz), 2.50 (t, 2H,  $J=5.9$  Hz), 1.42 (s, 12H)

IRスペクトル (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )

19

3379, 3088, 2984, 2892, 2826, 1727, 1647, 1453, 1427, 1380, 1371, 1244, 1214, 1152, 1100, 1032, 991, 920, 876, 813, 705, 665, 512, 453

## 参考例 8

[4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-6-ヘプテンニトリルの合成] 4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-ヒドロキシ-6-ヘプテンニトリル 2.11g とイミダゾール 2.0g および塩化メチレン 50ml からなる溶液に 0℃ で *t*-ブチルジメチルシリルクロリド 2.0g を少しずつ加えた。室温で 16 時間攪拌した後、ジエチルエーテル 300ml で希釈し、1N 塩酸、飽和重曹水、食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して下記の物性を有する 4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-6-ヘプテンニトリルを 2.63g 得た (収率 79%)。

[0072] FD 質量スペクトル

[M]<sup>+</sup> 311

## 参考例 9

[4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-6-ヘプテナールオキシムの合成] 参考例 7 において、4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-メトキシメトキシ-6-ヘプテンニトリル 159.8mg のかわりに 4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-6-ヘプテンニトリル 206.2mg を用いた以外は参考例 7 と同様に反応および分離精製を行うことにより、4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-6-ヘプテナールオキシムを 167mg 得た (収率 77%)。

[0073] 参考例 10

[4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(1-エトキシエトキシ)-6-ヘプテンニトリルの合成] 窒素雰囲気下、4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-ヒドロキシ-6-ヘプテンニトリル 3.54g を塩化メチレン 50ml に溶解し、氷冷下に触媒量の *p*-トルエンスルホン酸ピリジニウム塩を加え、ついでエチルピニルエーテル 2.57ml を滴下した。2 時間攪拌したのち、反応液を飽和重曹水にあげ、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する 4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(1-エトキシエトキシ)-6-ヘプテンニトリルを 4.41g を得た (収率 91%)。

20

[0074] NMR スペクトル (90MHz, CCl<sub>4</sub>) δ: 5.7-6.1 (m, 1H), 5.1-5.5 (m, 2H), 4.97, 4.90 (q, J=5, 1Hz, 1H), 4.35 (q, J=6, 2Hz, 1H), 3.4-4.1 (m, 2H), 3.60 (q, J=6.9Hz, 2H), 2.6-2.8 (m, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.34, 1.32 (d, J=5.3Hz, 3H), 1.21 (t, J=7, 7Hz)

## 参考例 11

[4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(1-エトキシエトキシ)-6-ヘプテナールオキシムの合成] 4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(1-エトキシエトキシ)-6-ヘプテンニトリル 1.40g を乾燥トルエン 13ml に溶解し、-78℃ にて 2N-水素化ジイソブチルアルミニウム 2.0ml を滴下した。-78℃ で 100 分間攪拌し、ついで 0℃ まで昇温したのち、10% 希硫酸を少しずつ加えた。反応液をエーテルで希釈し、有機層を食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮し、4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(1-エトキシエトキシ)-6-ヘプテナールを 2.61g 得た。

[0075] 得られた 4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(1-エトキシエトキシ)-6-ヘプテナールを窒素下でピリジン 2ml に溶解し、0℃ でヒドロキシルアミン塩酸塩 442mg を加えた。室温で 4 時間攪拌し、得られた反応液をエーテルで希釈した。反応液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮することにより、4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(1-エトキシエトキシ)-6-ヘプテナールオキシムを 1.00g 得た。

[0076] 参考例 12

[4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-6-ヘプテンニトリルの合成] 参考例 8 において、*t*-ブチルジメチルシリルクロリド 2.0g の代わりに *t*-ブチルジフェニルシリルクロリド 3.65g を用いた以外は参考例 7 と同様に反応及び分離精製を行うことにより、4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-6-ヘプテンニトリルを得た。

[0077] 参考例 13

[4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-6-ヘプテナールオキシムの合成] 参考例 7 において、4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-メトキシメトキシ-6-ヘプテンニトリル 159.8mg のかわりに 4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-6-ヘプテンニトリル 288mg を用いた以外は参考例 7 と同様に反応及び分離精製を行うことにより、下記の物性を有する 4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)

21

-6-ヘプテナールオキシムを205mg得た。

[0078] FD質量スペクトル

[M]<sup>+</sup> 453

#### 実施例1

4, 5 - (ジメチルメチレンジオキシ) - 3 - メトキシ  
メトキシ - 6 - ヘプテナールオキシム 89.5mg を塩  
化メチレン 4ml に溶解し、0℃でトリエチルアミン  
0.035ml を加えた。0℃で10%次亜塩素酸ナト  
リウム水溶液 2.6ml を加え、0℃で57時間攪拌し  
た。反応液をジエチルエーテルで希釈し、飽和重曹水、  
飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシ  
ウムで乾燥し、減圧下に濃縮した後、シリカゲルカラム  
クロマトグラフィーで精製することにより、下記の物性を  
有する 4, 5 - (ジメチルメチレンジオキシ) - 6 -  
(メトキシメトキシ) - 3, 3a, 4, 5, 6, 7 - ヘ  
キサヒドロ - 2, 1 - ベンゾイソオキサゾールを 50.  
0mg を得た (収率 56%)。

[0079] <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (90MHz, CCl<sub>4</sub>, TMS)

4.76 (d, 1H, J=4.1Hz)、4.66 (d, 1H, J=4.1Hz)、4.63 (ABX, 1H, J=8.5, 10.0Hz)、4.41 (ddd, 1H, J=2.3, 2.4, 3.3Hz)、4.13 (ABX, 1H, J=8.5, 10.0Hz)、3.98 (dd, 1H, J=9.5, 10.0Hz)、3.63 (dd, 1H, J=2.3, 9.5Hz)、3.56 (ddd, 1H, J=1.3, 8.5, 10.0Hz)、3.39 (s, 3H)、3.05 (ABX, 1H, J=2.4, 15.7Hz)、2.41 (ABX, 1H, J=1.3, 3.3, 15.7Hz)、1.45 (s, 3H)、1.44 (s, 3H)

<sup>13</sup>C-NMR スペクトル (22.5MHz, CCl<sub>4</sub>)

154.7, 111.4, 96.1, 80.6, 76.2, 68.8, 55.6, 53.5, 29.6, 27.0, 26.6

IR スペクトル (neat, cm<sup>-1</sup>)

3522, 2982, 2932, 2892, 2824, 1720, 1632, 1455, 1381, 1371, 1333, 1306, 1266, 1231, 1151, 1089, 1038, 988, 918, 870, 832, 794, 780, 672, 590, 518

#### 実施例2

ラネーニッケル W-2 (川研ファインケミカル株式会社製、NDHF-90) 550mg を水、メタノールで1回ずつデカンテーションした。ホウ酸 48mg を加え、アルゴン置換した後、水素で置換した。メタノール 1.5ml および水 0.3ml を加えてホウ酸を溶解させ、次いで 4, 5 - (ジメチルメチレンジオキシ) - 6 - (メトキシメトキシ) - 3, 3a, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 2, 1 - ベンゾイソオキサゾール 80mg

22

をメタノール 3.5ml に溶解して得られた溶液を室温にて加え、5時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、フロリジルを通して濾過した。濾液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、下記の物性を有する 2 - ヒドロキシメチル - 3, 4 - ジメチルメチレンジオキシ - 5 - (メトキシメトキシ) シクロヘキサノン 49mg を得た (収率 61%)。

[0080] <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (90MHz, CCl<sub>4</sub>, TMS)

4.52 - 4.88 (m, 2H)、4.38 - 4.50 (m, 1H)、3.80 - 4.30 (m, 4H)、3.36 (s, 3H)、2.32 - 2.88 (m, 4H)、1.50 (s, 3H)、1.46 (s, 3H)

<sup>13</sup>C-NMR スペクトル (22.5MHz, CCl<sub>4</sub>)

207.8, 112.3, 96.2, 80.4, 72.8, 68.7, 59.5, 56.6, 55.6, 46.0, 27.2, 26.6, 14.7

IR スペクトル (neat, cm<sup>-1</sup>)

3494, 2982, 2930, 2892, 1713, 1644, 1455, 1383, 1371, 1325, 1228, 1169, 1150, 1100, 1038, 999, 918, 851, 803, 787, 693, 527, 506, 439

旋光度

[α]<sub>D</sub> = -7.35° (c=0.14, CHCl<sub>3</sub>)

#### 実施例3

2 - ヒドロキシメチル - 3, 4 - (ジメチルメチレンジオキシ) - 5 - (メトキシメトキシ) シクロヘキサノン 22mg にピリジン 0.5ml を加え、次いで 0℃で塩化メタンスルホン 0.1ml を加えて2時間攪拌した。反応液を冷希塩酸にあげ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和重曹水、次いで飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、下記の物性を有する 2 - メチレン - 3, 4 - (ジメチルメチレンジオキシ) - 5 - (メトキシメトキシ) シクロヘキサノン 1.8mg を得た (収率 8.8%)。

[0081] NMR スペクトル (500MHz, CCl<sub>4</sub>, TMS)

5.956 (dd, 1H, J=1.25, 2.75Hz)、5.497 (dd, 1H, J=1.25, 2.75Hz)、4.888 (dt, 1H, J=2.75, 10.08Hz)、4.831 (AB, 1H, J=6.65Hz)、4.693 (AB, 1H, J=6.65Hz)、4.456 (ddd, 1H, J=1.37, 2.29, 18.19Hz)、3.816 (dd, 1H, J=2.29, 10.08Hz)、3.387 (d, 3

23

H, J=0.91 Hz), 2.814 (dd, 1H, J=1.37, 18.78 Hz), 2.612 (dd, 1H, J=5.04, 18.78 Hz), 1.522 (s, 3H), 1.507 (s, 3H) IRスペクトル (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  
2984, 2928, 1702, 1636, 1454, 1380, 1372, 1232, 1154, 1143, 1103, 1064, 1038, 1003, 977, 946, 919, 860, 838, 806

## 実施例4

(1) 窒素雰囲気下、2-ヒドロキシメチル-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-(メトキシメトキシ)シクロヘキサノン56.5mgおよびジエチルホスホン酸112.3mgを乾燥ジエチルエーテル5mlに溶解した。この溶液に0℃でN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド87.9mgを加え、1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する(5,6-(ジメチルメチレンジオキシ)-4-メトキシメトキシ-2-オキソシクロヘキシル)メチルジエチルホスホンアセテートを108.2mgを得た(収率100%)。

【0082】NMRスペクトル(90MHz,  $\text{CCl}_4$ )  
 $\delta$ : 4.80 (AB, 1H, J=6.8 Hz), 4.63 (AB, 1H, J=6.8 Hz), 4.0-4.5 (m, 9H), 3.36 (s, 3H), 2.97 (d, 2H, J=21.5 Hz), 2.4-3.0 (m, 3H), 1.1-1.6 (m, 12H),  
IRスペクトル(neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  
2982, 2932, 2628, 2524, 1737, 1666, 1476, 1445, 1371, 1240, 1163, 1100, 1027, 972, 917, 845, 787, 688, 601, 505, 439

(2) 窒素雰囲気下、(5,6-(ジメチルメチレンジオキシ)-4-メトキシメトキシ-2-オキソシクロヘキシル)メチルジエチルホスホンアセテート13.6mgをアセトニトリル1mlに溶解し、0℃で塩化リチウム8.4mg次いでジイソプロピルエチルアミン6 $\mu$ lを加え、室温で10時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する1,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-7,8-(ジメチルメチレンジオキシ)-6-メトキシメトキシ-3H-2-ベンゾピラン-3-オン2.1mgを得た(収率23%)。

【0083】NMRスペクトル(90MHz,  $\text{CCl}_4$ )  
 $\delta$ : 5.9 (brs, 1H), 3.0-5.0 (m, 1

24

0H), 2.0-3.0 (m, 3H), 1.3-1.5 (m, 6H)

## 実施例5

アルゴン雰囲気下、1,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-7,8-(ジメチルメチレンジオキシ)-6-メトキシメトキシ-3H-2-ベンゾピラン-3-オン2.1mgのトルエン0.5ml溶液に、-78℃で水素化ジイソブチルアルミニウム(0.5Nトルエン溶液)18 $\mu$ lを加え、2時間撹拌した。0℃まで昇温した後、ジエチルエーテルで希釈し、飽和硫酸ナトリウム水溶液を白色沈殿が出るまで加えた。得られた反応液に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する1,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-7,8-(ジメチルメチレンジオキシ)-6-メトキシメトキシ-3H-2-ベンゾピラン-3-オール3.8mgを得た(収率100%)。

【0084】NMRスペクトル(90MHz,  $\text{CCl}_4$ )  
 $\delta$ : 5.62 (brs, 1H), 5.22 (brs, 1H), 4.5-4.8 (m, 2H), 3.0-4.5 (m, 6H), 3.3 (s, 3H), 1.8-2.7 (m, 3H), 1.4 (s, 6H)

## 実施例6

1,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-7,8-(ジメチルメチレンジオキシ)-6-メトキシメトキシ-3H-2-ベンゾピラン-3-オール3.8mgを乾燥メタノール0.6mlに溶解し、室温で触媒量のp-トルエンスルホン酸を加えた。室温で2時間撹拌した後、トリエチルアミンを加え、減圧下水冷しながら濃縮した。得られた残渣を短いシリカゲルカラムを通して精製することにより、下記の物性を有する1,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-6-メトキシメトキシ-3-メトキシ-3H-2-ベンゾピラン-7,8-ジオール1.3mgを得た(収率68%)。

【0085】NMRスペクトル(300MHz,  $\text{CCl}_4$ )  
 $\delta$ : 5.0-5.66 (m, 2H), 4.55-4.85 (m, 2H), 3.15-4.25 (m, 8H), 3.39-3.43 (m, 6H), 1.95-2.80 (m, 4H)

## 実施例7

1,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-7,8-(ジメチルメチレンジオキシ)-6-メトキシメトキシ-3H-2-ベンゾピラン-3-オン28.4mgをメタノール5mlに溶解し、6N-水酸化ナトリウム水溶液0.1mlを氷冷下に加え、室温で2時間撹拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、氷冷下に希塩酸を加えて中和した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液にジアゾメタンを吹き込み、過剰のジアゾメタンを留去した後、減圧下に溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、

下記の物性を有する(2-ヒドロキシメチル-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-メトキシメトキシ)シクロヘキシリデン酢酸メチルを25.4mg得た(収率80%)。

【0086】FD質量スペクトル

【M】・284

#### 実施例8

(2-ヒドロキシメチル-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-メトキシメトキシ)シクロヘキシリデン酢酸メチル31.6mgおよびo-ニトロベンゼンセネニルシアニド27.2mgをテトラヒドロフラン5mlに溶解し、トリブチルホスフィン24.2mgをテトラヒドロフラン5mlに溶解して得られた溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、(2-(o-ニトロベンゼンセネニルメチル-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-メトキシメトキシ)シクロヘキシリデン酢酸メチルを440mg得た。次いでこれをテトラヒドロフランに溶解し、氷冷下に30%過酸化水素水1滴(約0.05ml)を滴下し、室温で3時間攪拌した。得られた反応液をジエチルエーテルで希釈し、チオ硫酸ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する(2-メチレン-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-メトキシメトキシ)シクロヘキシリデン酢酸メチルを188mg得た(収率63%)。

【0087】FD質量スペクトル

【M】・298

#### 実施例9

(2-メチレン-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-メトキシメトキシ)シクロヘキシリデン酢酸メチル29.8mgをトルエン5mlに溶解し、-78℃で水素化ジイソブチルアルミニウム(1Mヘキサン溶液)を0.4ml滴下した。反応液を0℃まで昇温した後、ジエチルエーテルで希釈し、白色沈殿を生じるまで飽和硫酸ナトリウム水溶液を滴下し、セライトを通して濾過した。濾液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する(2-メチレン-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-メトキシメトキシ)シクロヘキシリデンエタノールを25.4mg得た(収率94%)。

【0088】FD質量スペクトル

【M】・270

#### 実施例10

(2-メチレン-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-メトキシメトキシ)シクロヘキシリデン酢酸メチル29.8mgをトルエン5mlに溶解し、-78℃で水素化ジイソブチルアルミニウム(1Mヘキサン溶

液)を0.15ml滴下した。30分間攪拌した後、水を加え、ついで反応液を0℃まで昇温した後、ジエチルエーテルで希釈し、白色沈殿を生じるまで飽和硫酸ナトリウム水溶液を滴下し、セライトを通して濾過した。濾液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する(2-メチレン-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-メトキシメトキシ)シクロヘキシリデンアセトアルデヒドを15.0mg得た(収率56%)。

【0089】FD質量スペクトル

【M】・268

#### 実施例11

(2-メチレン-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-メトキシメトキシ)シクロヘキシリデンアセトアルデヒド26.8mgをエタノール2mlに溶解し、氷冷下に水素化ホウ素ナトリウム3mgを加えた。30分間攪拌した後、ジエチルエーテルおよび希塩酸を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、(2-メチレン-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-メトキシメトキシ)シクロヘキシリデンエタノールを25.4mg得た(収率94%)。

【0090】実施例12

実施例1において、4,5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-メトキシメトキシ-6-ヘプテナールオキシム89.5mgの代わりに4,5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-6-ヘプテナールオキシム113.7mgを用いた以外は実施例1と同様に反応および分離精製を行うことにより、下記の物性を有する4,5-(ジメチルメチレンジオキシ)-6-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2,1-ベンゾイソオキサゾールを62.4mg得た(収率55%)。

【0091】FD質量スペクトル

【M】・357

#### 実施例13

1,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-7,8-(ジメチルメチレンジオキシ)-6-メトキシメトキシ-3H-2-ベンゾピラン-3-オン284mgをメタノール50mlと水5mlに溶解し、触媒量のp-トルエンスルホン酸を加え、1時間加熱還流した。冷却後、反応液を重曹水にあげ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥した後、減圧下に濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する1,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-6,7,8-トリヒドロキシ-3H-2-ベンゾピラン-3-オンを114mg得た(収率5

7%)。

【0092】FD質量スペクトル

[M]<sup>+</sup> 200

#### 実施例14

1, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-6, 7, 8-トリヒドロキシ-3H-2-ベンゾピラン-3-オン100mgを塩化メチレン10mlに溶解し、室温にてピリジン300mgおよび塩化アセチル300mgを加え、室温で一夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、希塩酸、重曹水、食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、1, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-6, 7, 8-トリアセトキシ-3H-2-ベンゾピラン-3-オンを143mg得た(収率88%)。

【0093】実施例15

4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-6-(メトキシメトキシ)-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾール257mgをテトヒドロフラン10mlに溶解し、1N-塩酸1mlを加えて室温で4時間攪拌した。ジエチルエーテルで希釈し、重曹水で中和し、有機層を食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する4, 5-ジヒドロキシ-6-(メトキシメトキシ)-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾール167mgを得た(収率77%)。

【0094】FD質量スペクトル

[M]<sup>+</sup> 217

#### 実施例16

4, 5-ジヒドロキシ-6-(メトキシメトキシ)-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾール217mgを塩化メチレン10mlに溶解し、氷冷下にピリジン1ml次いでクロル炭酸メチル100mgを加えた。室温で3時間攪拌した。ジエチルエーテルで希釈し、希塩酸、重曹水、食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する4-ヒドロキシ-5-メトキシカルボニルオキシ-6-(メトキシメトキシ)-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾール137mgを得た(収率50%)。

【0095】FD質量スペクトル

[M]<sup>+</sup> 275

#### 実施例17

4-ヒドロキシ-5-メトキシカルボニルオキシ-6-(メトキシメトキシ)-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾール275mgを

塩化メチレン10mlに溶解し、イミダゾール200mgおよびt-ブチルジメチルシリルクロリド226mgを加え、室温で一夜攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、希塩酸、重曹水、食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する4-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-メトキシカルボニルオキシ-6-(メトキシメトキシ)-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾールを285mg得た(収率73%)。

【0096】FD質量スペクトル

[M]<sup>+</sup> 389

#### 実施例18

4, 5-(ジメチルメチレンジオキシ)-6-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾール327mgをテトヒドロフラン10mlに溶解し、1N-塩酸1mlを加えて室温で4時間攪拌した。ジエチルエーテルで希釈し、重曹水で中和し、有機層を食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する4, 5-ジヒドロキシ-6-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾールを196mg得た(収率68%)。

【0097】FD質量スペクトル

[M]<sup>+</sup> 287

#### 実施例19

4, 5-ジヒドロキシ-6-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾール287mgを塩化メチレン10mlに溶解し、氷冷下にイミダゾール200mgおよびt-ブチルジメチルシリルクロリド226mgを加え、室温で一夜攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、希塩酸、重曹水、食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する4, 6-ビス(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-ヒドロキシ-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾールを265mg得た(収率66%)。

【0098】FD質量スペクトル

[M]<sup>+</sup> 401

#### 実施例20

4, 6-ビス(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-ヒドロキシ-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2, 1-ベンゾイソオキサゾール401mgを塩化メチレン20mlに溶解し、トリエチルアミン5mlおよび4-ジメチルアミノピリジン0.5gを加えた後、塩化



アセチル100mgを加え、室温で一夜攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、希塩酸、重曹水、食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する5-アセトキシ-4,6-ビス(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2,1-ベンゾイソオキサゾールを355mg得た(収率80%)。

[0099] FD質量スペクトル

[M]<sup>+</sup> 443

#### 実施例21

実施例2において、4,5-(ジメチルメチレンジオキシ)-6-メトキシメトキシ-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2,1-ベンゾイソオキサゾールの代わりに5-アセトキシ-4,6-ビス(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2,1-ベンゾイソオキサゾールを用い、実施例2に準じて反応および分離精製を行うことにより、下記の物性を有する4-アセトキシ-3,5-ビス(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-ヒドロキシメチルシクロヘキサノンを収率72%で得た。

[0100] FD質量スペクトル

[M]<sup>+</sup> 446

#### 実施例22

実施例4において、2-ヒドロキシメチル-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-(メトキシメトキシ)シクロヘキサノンの代わりに4-アセトキシ-3,5-ビス(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-ヒドロキシメチルシクロヘキサノンをを用い、実施例4に準じて反応および分離精製を行うことにより、下記の物性を有する7-アセトキシ-6,8-ビス(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-1,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-3H-2-ベンゾピラン-3-オンを34%の収率で得た。

[0101] FD質量スペクトル

[M]<sup>+</sup> 470

#### 実施例23

実施例7において、1,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-7,8-(ジメチルメチレンジオキシ)-6-メトキシメトキシ-3H-2-ベンゾピラン-3-オンの代わりに7-アセトキシ-6,8-ビス(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-1,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-3H-2-ベンゾピラン-3-オンを用い、実施例7に準じて反応および分離精製を行うことにより、下記の物性を有する(3,5-ビス(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル)シクロヘキシリデン酢酸メチルを81%の収率で得た。

FD質量スペクトル

[M]<sup>+</sup> 460

#### 実施例24

実施例8において、(2-ヒドロキシメチル-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-メトキシメトキシ)シクロヘキシリデン酢酸メチルの代わりに(3,5-ビス(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル)シクロヘキシリデン酢酸メチルを用い、実施例8に準じて反応および分離精製を行うことにより、下記の物性を有する3,5-ビス(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-ヒドロキシ-2-メチレンシクロヘキシリデン酢酸メチルを51%の収率で得た。

[0102] FD質量スペクトル

[M]<sup>+</sup> 442

#### 実施例25

3,5-ビス(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-ヒドロキシ-2-メチレンシクロヘキシリデン酢酸メチル442mgを塩化メチレン20mlに溶解し、ピリジンを1ml、4-ジメチルアミノピリジンを触媒量次いでメタンスルホニルクロリドを150mg加え、室温で4時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、希塩酸、重曹水、食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する3,5-ビス(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-(メタンスルホニルオキシ)-2-メチレンシクロヘキシリデン酢酸メチルを得た。

[0103] FD質量スペクトル

[M]<sup>+</sup> 520

#### 30 参考例14

3,5-ビス(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-(メタンスルホニルオキシ)-2-メチレンシクロヘキシリデン酢酸メチル52mgをテトラヒドロフラン10mlに溶解し、水素化トリイソブチルホウ素リチウムの1Mテトラヒドロフラン溶液1mlを滴下し、室温で6時間攪拌した。得られた反応液に酢酸エチルを徐々に加えた後、希塩酸を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する2-(3,5-ビス(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチレンシクロヘキシリデン)エタノールを35mg得た。各種スペクトルデータは文献と一致した。

[0104] 融点 69℃

旋光度

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +7.9° (c=0.4, エタノール)

#### 実施例26

4,5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(1-エトキシエトキシ)-6-ヘプテナールオキシム1.00

gを塩化メチレン15mlに溶解し、0℃でトリエチルアミン0.2mlに加えた。ついで10%次亜塩素酸ナトリウム水溶液8mlを加え、0℃で11時間攪拌した。反応液をエチルエーテルで希釈し、重曹水、食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する4,5-(メチレンジオキシ)-6-(1-エトキシエトキシ)-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2,1-ベンゾイソオキサゾールを530mg得た。

【0105】NMRスペクトル(90MHz, CCl<sub>4</sub>) δ: 4.8-5.0 (m, 1H)、4.38-4.8 (m, 2H)、3.2-4.38 (m, 5H)、3.07, 3.08 (dd, 1H, 2.6, 4.6Hz)、2.2-2.6 (m, 1H)、1.44 (s, 3H)、1.42 (s, 3H)、1.31 (d, J=5.5Hz, 3H)、1.19 (t, J=7.0Hz, 3H)

#### 実施例27

フラスコにラネーニッケルW-2(川研ファインケミカル株式会社製、NDHF-90)5.98gをとり、水、メタノールで1回ずつデカンテーションした。これにホウ酸888mgを加え、アルゴン置換し、ついで水素で置換した。メタノール25ml、水6mlを加えてホウ酸を溶解させた。4,5-(メチレンジオキシ)-6-(1-エトキシエトキシ)-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2,1-ベンゾイソオキサゾール2.03gをメタノール5mlに溶解し、室温で上記懸濁液に加え、13時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、フロリジルを通して濾過した。濾液を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する2-ヒドロキシメチル-3,4-ジメチルメチレンジオキシ-5-(1-エトキシエトキシ)シクロヘキサノン1.39g得た。

【0106】NMRスペクトル(90MHz, CCl<sub>4</sub>) δ: 4.8-5.0 (m, 1H)、4.45 (m, 1H)、3.8-4.3 (m, 4H)、3.3-3.8 (m, 2H)、2.3-2.9 (m, 4H)、1.49 (s, 3H)、1.30 (d, J=5.5Hz, 3H)、1.18 (t, J=7.0Hz, 3H)

#### 実施例28

2-ヒドロキシメチル-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-(1-エトキシエトキシ)シクロヘキサノン765mgを乾燥塩化メチレン7mlに溶解し、0℃でトリエチルアミン1.2ml、N,N-ジメチルアミノピリジン55.6mg、t-ブチルジメチルシリルクロリド520mgを加え、0℃で13時間攪拌した。得られた反応液を1N-塩酸にあげ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和重曹水、ついで飽和食塩水で洗浄したの

ち、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する2-(t-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-(1-エトキシエトキシ)シクロヘキサノンを1.04gを得た。

【0107】NMRスペクトル(90MHz, CCl<sub>4</sub>) δ: 4.8-5.02 (m, 1H)、4.3-4.6 (m, 2H)、4.0-4.3 (m, 1H)、3.4-4.0 (m, 4H)、2.2-2.9 (m, 3H)、1.49 (s, 3H)、1.45 (s, 3H)、1.29 (d, J=5.3Hz, 3H)、1.18 (t, J=7.0Hz, 3H)、0.87 (s, 9H)、0.07 (s, 6H)

#### 実施例29

アルゴン雰囲気下、ジシクロヘキシルアミン0.80mlを乾燥テトラヒドロフラン7mlに溶解し、-20℃でブチルリチウムのヘキサン溶液(1.63N, 3.96mmol)を加え、30分間攪拌した。-78℃に冷却後、エチルトリメチルシリルアセテート0.73mlを加え、-78℃で1時間攪拌した。2-(t-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-(1-エトキシエトキシ)シクロヘキサノン802mgを乾燥テトラヒドロフラン6mlに溶解し、-78℃で滴下した。2時間攪拌したのち、0℃で5時間攪拌し、反応液を氷の入った1N-塩酸にあげた。ジエチルエーテルで抽出し、抽出液を飽和重曹水、ついで飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する(2-(t-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-(1-エトキシエトキシ)シクロヘキシリデン)酢酸エチルを704mg得、原料の2-(t-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-(1-エトキシエトキシ)シクロヘキサノンを227mg回収した。

【0108】NMRスペクトル(90MHz, CCl<sub>4</sub>) δ: 5.73 (s, 1H)、4.7-5.0 (m, 1H)、4.14 (q, J=7.3Hz, 2H)、3.2-3.8 (m, 4H)、2.69 (bddd, J=1.0, 1.5, 6.7Hz, 2H)、1.42 (s, 6H)、1.29 (d, J=5.3Hz, 3H)、1.26 (t, J=7.3Hz, 3H)、0.88 (s, 9H)、0.12 (s, 3H)、0.05 (s, 3H)

#### 実施例30

(2-(t-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-(1-エトキシエトキシ)シクロヘキシリデン)酢酸エチル2gを乾燥トルエン10mlに溶解し、-78℃で水素化イソソブチルアルミニウム4.7ml(2N-ヘキサン溶液、

33

9.4 mmol)を加え3時間攪拌した。0℃で5分間攪拌したのち、10%-硫酸水溶液を反応液が白くなるまで徐々に加えた。ジエチルエーテルで抽出し、抽出液を飽和重曹水、ついで飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する(2-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-(1-エトキシエトキシ)シクロヘキシリデン)エタノールを1.47 g得た。

【0109】NMRスペクトル(90 MHz, CCl<sub>4</sub>) δ: 5.64 (b t, J=6.8 Hz, 1H)、4.7-4.9 (m, 1H)、3.08-4.4 (m, 7H)、3.48 (q, J=7 Hz, 2H)、2.0-3.08 (m, 3H)、1.41 (s, 6H)、1.20 (t, J=7.0 Hz, 3H)、1.04-1.4 (m, 3H)、0.90 (s, 9H)、0.08 (s, 6H)

## 実施例31

実施例26において、4,5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(1-エトキシエトキシ)-6-ヘプテナールオキシム1.00 gの代わりに4,5-(ジメチルメチレンジオキシ)-3-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-6-ヘプテナールオキシム1.58 gを用いた以外は実施例26と同様に反応及び分離精製を行うことにより、下記の物性を有する4,5-(ジメチルメチレンジオキシ)-6-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2,1-ベンゾイソオキサゾールを1.21 g得た。

【0110】FD質量スペクトル

[M]<sup>+</sup> 451

## 実施例32

(2-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-(1-エトキシエトキシ)シクロヘキシリデン)酢酸エチル0.472 gをテトラヒドロフラン5 mlに溶解し、1M-フツ化テトラブチルアンモニウム-テトラヒドロフラン溶液3 mlを加え、室温で一晩攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、飽和重曹水、ついで飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、(2-ヒドロキシメチル-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-(1-エトキシエトキシ)シクロヘキシリデン)酢酸エチルを得た。

【0111】得られた(2-ヒドロキシメチル-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-(1-エトキシエトキシ)シクロヘキシリデン)酢酸エチルをピリジン5 mlに溶解し、メタンスルホンクロリド0.12 gを加えて室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、ジエチルエーテルで希釈し、飽和重曹水、ついで飽和食

34

塩水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する(2-メチレン-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-(1-エトキシエトキシ)シクロヘキシリデン)酢酸エチルを0.282 g得た。

【0112】FD質量スペクトル

[M]<sup>+</sup> 340

## 実施例33

10 (2-メチレン-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-(1-エトキシエトキシ)シクロヘキシリデン)酢酸エチル0.34 gをエタノール5 mlに溶解し、触媒量のピリジニウム *p*-トルエンスルホナートを加えて室温で15分間攪拌した。反応液に重曹水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する(2-メチレン-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-ヒドロキシシクロヘキシリデン)酢酸エチルを0.202 g得た。

【0113】FD質量スペクトル

[M]<sup>+</sup> 268

## 実施例34

(2-メチレン-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-ヒドロキシシクロヘキシリデン)酢酸エチル0.268 gを塩化メチレン5 mlに溶解し、イミダゾール0.204 gおよび*t*-ブチルジフェニルシリルクロリド0.30 gを加えて室温で3時間攪拌した。反応液を水にあげ、ジエチルエーテルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する(2-メチレン-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)シクロヘキシリデン)酢酸エチルを0.450 g得た。

【0114】FD質量スペクトル

[M]<sup>+</sup> 506

## 実施例35

40 (2-メチレン-3,4-(ジメチルメチレンジオキシ)-5-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)シクロヘキシリデン)酢酸エチル0.506 gをエタノール10 mlに溶解し、触媒量の*p*-トルエンスルホン酸を加えて室温で5時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する(2-メチレン-3,4-ジヒドロキシ-5-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)シクロヘキシリデン)酢酸エチルを0.4

0.5 g 得た。

【0115】FD質量スペクトル

[M]<sup>+</sup> 466

#### 実施例36

(2-メチレン-3,4-ジヒドロキシ-5-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)シクロヘキシリデン) 酢酸エチル 0.466 g を塩化メチレン 5 ml に溶解し、イミダゾール 0.204 g および *t*-ブチルジフェニルシリルクロリド 0.30 g を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を水にあげ、ジエチルエーテルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する(3,5-ビス-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-ヒドロキシ-2-メチレン-シクロヘキシリデン) 酢酸エチルを 0.664 g 得た。

【0116】FD質量スペクトル

[M]<sup>+</sup> 704

#### 実施例37

(3,5-ビス-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-ヒドロキシ-2-メチレン-シクロヘキシリデン) 酢酸エチル 0.704 g をトルエン 20 ml に溶解し、-78℃で1N-水素化ジイソブチルアルミニウム/ヘキサン溶液 2.5 ml を滴下した。1時間攪拌したのち、冷希塩酸にあげてジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する(3,5-ビス-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-ヒドロキシ-2-メチレン-シクロヘキシリデン) エタノールを 5.11 g 得た。

【0117】FD質量スペクトル [M]<sup>+</sup> 662

#### 実施例38

(3,5-ビス-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-ヒドロキシ-2-メチレン-シクロヘキシリデン) エタノール 6.62 mg を塩化メチレン 10 ml に溶解し、ビリジニウム *p*-トルエンスルホナートを触媒量加えたのち、氷冷下にジヒドロピラン 100 mg と塩化メチレン 1 ml からなる溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を重曹水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチリデン)-2,6-ビス-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-3-メチレン-シクロヘキサノールをテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、水素化ナトリウム 25 mg のテトラヒドロフラン 5 ml 懸濁液に滴下した。50℃に加熱したのち、臭化アリル 145 mg を加え、一夜攪拌を続けた。反応液を氷水にあげてジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた(4-アリルオキシ-3,5-

ビス-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-2-メチレン-シクロヘキシリデン) エチルテトラヒドロピラン-2-イルエーテルをテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、9-ボラビシクロ[3,3,1]ノナンの1Nテトラヒドロフラン溶液 1 ml を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。氷冷下に1N-水酸化ナトリウム 1 ml および 35%過酸化水素水 0.3 ml を加え、1時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、水、チオ硫酸ナトリウム水溶液、食塩水で順次希釈し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、3-(4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチリデン)-2,6-ビス-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-3-メチレンシクロヘキシルオキシ)プロパン-1-オールを 4.27 mg 得た。

【0118】上記により得られた3-(4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシエチリデン)-2,6-ビス-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-3-メチレンシクロヘキシルオキシ)プロパン-1-オール 40.2 mg を塩化メチレン 10 ml に溶解し、イミダゾール 6.8 mg を加えたのち、氷冷下で *t*-ブチルジフェニルシリルクロリド 20.6 mg を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮したのち、エタノールおよび希塩酸を加え、1時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、下記の物性を有する(4-(3-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシプロポキシ)-3,5-ビス-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-2-メチレンシクロヘキシリデン) エタノールを 4.07 mg 得た。

【0119】FD質量スペクトル

[M]<sup>+</sup> 958

#### 参考例15

N-クロロコハク酸イミド 140 mg を塩化メチレン 10 ml に懸濁し、0℃でジメチルスルフィド 74 mg を加えて攪拌し、-25℃に冷却して(4-(3-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシプロポキシ)-3,5-ビス-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-2-メチレンシクロヘキシリデン) エタノール 95.8 mg を塩化メチレン 2 ml に溶解した溶液を滴下し、0℃で2時間攪拌した。反応液に食塩水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧下に濃縮して(4-(3-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシプロポキシ)-3,5-ビス-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-2-メチレンシクロヘキシリデン) エチルクロライドを 93.1 mg 得た。

【0120】(4-(3-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシプロポキシ)-3,5-ビス-(*t*-ブチルジ

37

エニルシリルオキシ) - 2-メチレンシクロヘキシリデン) エチルクロライド 870mg をテトラヒドロフランに溶解し、ジフェニルホスフィンリチウムの 0.5N-テトラヒドロフラン溶液 2mg を 0℃ で滴下し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をクロロホルムに溶解して 5% 過酸化水素水、ナトリウムサルファイト水溶液、希塩酸、重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、(4-(3-  
10 t-ブチルジフェニルシリルオキシプロポキシ) - 3, 5-ビス-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2-メチレンシクロヘキシリデン) エチルジフェニルホスフィンオキサイドを 834mg 得た。

【0121】 参考例 16

(4-(3-t-ブチルジフェニルシリルオキシプロポキシ) - 3, 5-ビス-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2-メチレンシクロヘキシリデン) エチルジフェニルホスフィンオキサイド 571mg をテトラヒドロフラン 5ml に溶解し、0℃ で 1N-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 0.5ml を滴下し、15 分間攪拌した。反応液に 1-(1, 5-ジメチル-5-トリエチルシリルオキシヘキシル) - 7a-メチル-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロインデン-4-オン 197mg と

38

テトラヒドロフラン 2ml からなる溶液を滴下し、室温で一夜攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、(2-(3-t-ブチルジフェニルシリルオキシプロポキシ) - 1, 3-ビス-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ) - 25-トリエチルシリルオキシ-9, 10-セココレ

10 【0122】 (2-(3-t-ブチルジフェニルシリルオキシプロポキシ) - 1, 3-ビス-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ) - 25-トリエチルシリルオキシ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10 (19) -トリエンを 507mg 得た。  
【0122】 (2-(3-t-ブチルジフェニルシリルオキシプロポキシ) - 1, 3-ビス-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ) - 25-トリエチルシリルオキシ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10 (19) -トリエンをテトラヒドロフラン 10ml に溶解し、フツ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液を加え室温で 3 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、2-(3-ヒドロキシプロポキシ) - 1, 25-ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> を 172mg 得た。得られた 2-(3-ヒドロキシプロポキシ) - 1, 25-ジヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> の物性値は、文献 [特開昭 63-10792 9 号公報] と一致した。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
C 07 C 69/732  
C 07 D 261/20  
311/74  
// C 07 D 317/20  
317/46

識別記号 庁内整理番号  
Z 9279-4H  
7252-4C

F I

技術表示箇所

